Aus dem Institut für Anaesthesiologie der

Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. K.-H. Weis

# DIGITOXINKONZENTRATIONEN BEI OPERATIV UND INTENSIV VERSORGTEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Treubel

aus Kulmbach

Würzburg, den 02.04.1982

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der

Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. K.-H. Weis

# DIGITOXINKONZENTRATIONEN BEI OPERATIV UND INTENSIV VERSORGTEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Treubel

aus Kulmbach

Würzburg, den 02.04.1982

Referent: Professor Dr. med. I. Rietbrock

Korreferent: Professor Dr. med. K. Kochsiek

Dekan: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität Würzburg

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 2. PROBLEMSTELLUNG | 4 |
| 3. KRANKENGUT UND METHODIK | 5 |
| 3.1. Charakterisierung des Krankengutes | 5 |
| 3.2. Medikamente, Bilanzierung, Ernährung | 5 |
| 3.3. Kontrolle der Körperfunktionen und Beatmung | 6 |
| 3.4. Kontrolle der Herz-Kreislauf-Parameter | 7 |
| 3.5. Indikationsstellung und Digitoxindosierung | 7 |
| 3.6. Aufbereitung der Proben zur Digitoxinbestimmung | 8 |
| 3.7. Analytische Methoden | 9 |
| 3.8. Plasmakonzentrationsbereiche | 9 |
| 3.9. Statistische Parameter | 10 |
| 4. ERGEBNISSE | 11 |
| 4.1. Digitoxinplasmakonzentrationen | 11 |
| 4.2. Varianz der Digitoxinplasmakonzentrationen | 12 |
| 4.3. Varianzanalyse der Digitoxinplasmakonzentrationen | 12 |
| 4.4. Extrakardiale Erscheinungen | 14 |
| 4.5. Kardiale Erscheinungen | 14 |
| 5. DISKUSSION | 17 |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG | 25 |
| 7. TABELLEN UND ABBILDUNGEN | 27 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS | 38 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0101

# 1. EINLEITUNG

Digitalisintoxikationen werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von etwa 20 % angegeben. Die ermittelten Zahlenwerte schwanken bei internistischen Kollektiven zwischen 5 und 35 % in Abhängigkeit vom eingesetzten Glykosid und von der ambulanten oder stationären Durchführung der Digitalisierung (3, 29, 65). Als Ursachen für das relativ häufige Auftreten von Digitalisintoxikationen werden die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside, die erheblichen individuellen Schwankungen bezüglich ihrer Pharmakokinetik und die Veränderungen des Glykosidbedarfs sowie der Digitalisempfindlichkeit angeführt (20, 56). Eine scharfe Trennung zwischen therapeutischem Bereich und Oberdosierung besteht nicht, da zum Erreichen eines therapeutisch wirksamen Plasmaglykosidspiegels die Gabe von 50 - 60 % der toxischen Dosis erforderlich ist (8, 56). Besonders unter Intensivbedingungen unterliegt die Pharmakokinetik von Arzneimitteln durch Störungen in der Verteilung, in der Eiweißbindung und in der Elimination mitunter erheblichen Veränderungen (47). Ferner können neben tatsächlichen Oberdosierungen bei Patienten unter kontrollierter Beatmung oder mit komplizierten postoperativen Verläufen Störungen des Elektrolyt- bzw. Säure-Basenhaushaltes, sowie eine mangelnde Versorgung des Myokards mit Sauerstoff, die Digitalisempfindlichkeit des Herzmuskels beeinflussen und somit das Erscheinungsbild einer Glykosidintoxikation hervorrufen (2, 8, 10, 14, 48, 56).

Die Diagnostik einer Digitalisintoxikation bereitet bei Beatmungspatienten oft Schwierigkeiten. So entfallen bei dieser Patientengruppe wegen starker Sedierung während der kontrollierten Ventilation Klagen, wie z.B. über Abgeschlagenheit,

Inappetenz oder Störungen des Farbsehens als Ausdruck von allgemeinen, gastrointestinalen bzw. zentralnervösen Symptomen der extrakardialen Nebenwirkungen einer Glykosidüberdosierung (45, 48, 56). Zudem sind Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung bei Patienten eines anaesthesiologischen Krankenguts vieldeutig und nicht zwingend als digitalisbedingte Intoxikationszeichen zu werten. Sie können ebenso durch die Grunderkrankung, insbesondere bei Thoraxtraumen, aber auch durch die Einwirkung von Anaesthetika auf das Myokard sowie durch die Beatmung selbst hervorgerufen werden (30, 45, 53, 57).

Für Intensivpatienten, die bereits mit einer manifesten Herzinsuffizienz zur Aufnahme kommen oder bei denen unter den Bedingungen der Intensivtherapie bzw. durch die Grunderkrankung eine Herzinsuffizienz auftritt, stellt der Einsatz von Digitalis, neben anderen Medikamenten mit positiv inotroper Wirkung, eine bewährte therapeutische Alternative dar. Ob dem Digoxin als einem Vertreter der Lanataglykoside oder dem Purpureaglykosid Digitoxin bei diesem speziellen Krankengut der Vorzug gegeben werden sollte, muß anhand ihres unterschiedlichen pharmakokinetischen Verhaltens und unter Berücksichtigung der besonders unter Intensivbedingungen auftretenden Störungen der Körperfunktionen entschieden werden. Vor allem die Unterschiede in der Elimination dieser Glykoside sind hierbei von großer Bedeutung.
Wie zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, wird Digoxin zu mehr als 80 % renal und dabei überwiegend durch glomeruläre Filtration eliminiert (5, 6, 11, 23). Eine Einschränkung der Nierenfunktion führt ohne entsprechende Dosisreduktion zwangsläufig zur verstärkten Kumulation von Digoxin. Diese Tatsache wird als eine der wesentlichsten Ursachen für Intoxikationen mit Lanataglykosiden betrachtet (20, 21, 27, 56, 66).

Dabei muß besonders berücksichtigt werden, daß eine Einschränkung der Nierenfunktion bereits bei einem noch normalen Serumkreatininspiegel vorliegen kann, was auf die große Funktionsreserve der Niere zurückgeführt wird, die eine Retention harnpflichtiger Substanzen bis zu einem Glomerulumfiltrat von 30 - 50 ml/min. verhindert. So wurden bei Patienten mit normalem Serumkreatinin, jedoch eingeschränktem Glomerulumfiltrat von Werten unter 60 ml/min., Serumdigoxinkonzentrationen gemessen, die im toxischen Bereich lagen (11, 13, 29, 49). Bei Beatmungspatienten mit ihrer steten Gefährdung durch eine instabile Nierenfunktion (akutes Nierenversagen oder progrediente Niereninsuffizienz) bietet sich alternativ Digitoxin zur Therapie der Herzinsuffizienz an. Hier liegen nebeneinander ein renaler und ein extrarenaler Eliminationsweg für Digitoxin und seine Metaboliten vor (68, 69). Bei niereninsuffizienten Patienten wird eine extrarenale Kompensation über einen gesteigerten Metabolismus angenommen (14, 22, 38, 63, 70). Obwohl neuere Untersuchungen dies nicht voll bestätigen konnten (49, 67), bleibt jedoch die Tatsache unbestritten, daß selbst bei hochgradiger Niereninsuffizienz eine verstärkte Kumulation von Digitoxin nicht beobachtet wurde (62, 63, 64).

Unter diesem Aspekt bleibt zu klären, ob die therapeutische Einstellung von anaesthesiologischen Intensivpatienten mit Digitoxin Vorteile gegenüber den Lanataglykosiden bringt, zumal Untersuchungen über den Verlauf von Digitoxinplasmaspiegeln unter den besonderen Bedingungen der anaesthesiologischen Intensivmedizin noch nicht vorliegen.

## 2. PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte herausgearbeitet werden

1. inwieweit die für ein internistisches Krankengut angegebenen Dosierungsrichtlinien für die Behandlung mit Digitoxin auch auf chirurgische bzw. anaesthesiologische Intensivpatienten übertragbar sind.

2. sollte geprüft werden, in welchem Ausmaß die im Rahmen der Intensivtherapie möglichen Veränderungen von Organfunktionen (pulmonale Insuffizienz, Niereninsuffizienz, beschleunigter Arzneimittelmetabolismus, metabolische Veränderungen, Elektrolytstörungen und Eiweißveränderungen) die Digitoxinkonzentrationen im Plasma beeinflussen. Besonderes Augenmerk wurde auf die Bedingungen gerichtet, die zu überhöhten oder verminderten Glykosidspiegeln führen können.

3. sollte bei aufgetretenen Herzrhythmusstörungen durch eine Korrelation zwischen den ermittelten Plasmaglykosidspiegeln und Veränderungen des Elektrokardiogramms, der Blutgase, der Serumelektrolyte und des Serumalbumingehaltes entschieden werden, in welcher Häufigkeit eine Oberdigitalisierung ursächlich beteiligt war.

## 3. KRANKENGUT UND METHODIK

### 3.1. Charakterisierung des Krankengutes

Bei 45 Patienten der chirurgischen und anaesthesiologischen Intensivstation sowie bei 17 Patienten der gefäßchirurgischen Abteilung der Universität Würzburg (12 Frauen und 50 Männer) wurden insgesamt 648 Glykosidbestimmungen während der Aufsättigungs- und Erhaltungsphase unter der Therapie mit Digitoxin durchgeführt. Über Diagnosen, Altersstruktur und mittleres Körpergewicht der untersuchten Patienten gibt Tabelle 1 Aufschluß. Die Intensivpatienten mit erhaltener Spontanatmung bzw. unter maschineller Beatmung waren hauptsächlich durch septische Prozesse bei großen operativen Eingriffen mit komplizierten Verläufen oder durch schwerwiegende Blutverluste infolge Polytrauma charakterisiert. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren mit einer Streubreite von 16 - 86 Jahren. Die Patienten der gefäßchirurgischen Abteilung waren überwiegend zur Durchführung aortobifemoraler Bypassoperationen aufgenommen worden. Ihr Alter betrug im Mittel 60 Jahre mit Grenzwerten von 43 - 74 Jahren. Eine instabile oder manifeste Niereninsuffizienz wurde bei insgesamt 25 Patienten ermittelt. In drei Fällen mußte eine Dialysebehandlung eingeleitet werden. Patienten mit einer manifesten Leberinsuffizienz wurden nicht in die Studie aufgenommen. Verstorben sind 30 von 62 untersuchten Patienten.

### 3.2. Medikamente, Bilanzierung, Ernährung

Eine Aufschlüsselung der zahlreichen Medikamente, die regelmäßig verabfolgt worden waren, gibt Tabelle 2 wieder. Inten-

sivpatienten mit erhaltener Spontanatmung bzw. unter assistierter Beatmung wurden im Verlauf von 2 - 3 Wochen durchschnittlich 12 verschiedene Medikamente verabreicht, 5 davon jeweils gleichzeitig. Bei Patienten unter künstlicher Beatmung kamen zu den krankheitsspezifischen Medikamenten noch zusätzlich Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika und Muskelrelaxantien hinzu, so daß durchschnittlich 21 Medikamente gegeben werden mußten. Wegen der bestehenden Herzinsuffizienz wurde die Flüssigkeitsbilanz, soweit vertretbar, negativ gehalten. Im Durchschnitt wurden 2500 ml täglich verabreicht. Große extrarenale Flüssigkeitsverluste mußten adäquat ersetzt werden. Wegen der katabolen Stoffwechsellage kamen bei den Intensivpatienten hochkalorische Infusionen wie Dreifachzucker-, Eiweiß-, Aminosäure- sowie Fettlösungen zum Einsatz und es wurde möglichst bald auf eine gemischt enteral-parenterale Ernährung übergegangen. Bei Niereninsuffizienten wurden neben speziellen Aminosäurelösungen hochprozentige Glukoselösungen infundiert. Im Gegensatz zu den Intensivpatienten erhielten die Patienten nach Gefäßoperationen ohne postoperative Komplikationen neben Digitoxin nur Heparin und einige Analgetika. Sie wurden ab dem dritten postoperativen Tag mit leichter Kost ernährt.

### 3.3. Kontrolle der Körperfunktionen und Beatmung

Routinemäßig wurden auf Intensiv- und Normalstation zweimal in der Woche Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Serumelektrophorese, Kreatininclearance, Thromboplastinzeit und Faktor V bestimmt. Täglich untersucht wurden Elektrolyte, die bei Bedarf sofort substituiert wurden, ferner Harnmenge und spezifisches Gewicht, Harnstoff-N, Kreatinin und das kleine Blutbild. Zusätzlich wurden Blutgasanalysen wiederholt kontrolliert. Der gestörte Gasaustausch der Intensivpa-

tienten konnte durch $O_2$-Insufflation bzw. mit Hilfe der verschiedenen Beatmungstechniken einschließlich der Anwendung von PEEP unter Anreicherung der Einatemluft mit Sauerstoff zwischen 30 - 80 % kompensiert werden.

### 3.4. Kontrolle der Herz-Kreislauf-Parameter

Pulsfrequenz, arterieller Blutdruck und zentralvenöser Druck konnten auf Intensivstation stündlich ermittelt werden. Vereinzelt wurden blutige Messungen mit Hilfe von Pulmonaliseinschwemmkathetern durchgeführt. Wenn möglich wurde jeweils ein Elektrokardiogramm vor der Digitalisierung, nach der Aufsättigung und zweimal wöchentlich während der Erhaltungsphase angefertigt. Bei Auftreten von Herzrhythmusstörungen wurde das EKG wiederholt aufgezeichnet. Eine kontinuierliche Monitorüberwachung der Herzfrequenz erleichterte bei den Intensivpatienten die Detektion von Herzrhythmusstörungen.

### 3.5. Indikationsstellung und Digitoxindosierung

Alle Patienten dieser Studie, soweit sie bewußtseinsklar waren, wurden über die beabsichtigten Untersuchungen aufgeklärt und erklärten sich mit den Blutabnahmen für die Spiegelbestimmung einverstanden.

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz erfolgte anhand klinischer Symptome, in Verbindung mit apparativen diagnostischen Methoden. Die Röntgenaufnahme des Thorax gab Aufschluß über eine Herzvergrößerung oder eine mögliche Stauung im kleinen Kreislauf. Eine vermehrte Blutfülle vor dem rechten Herzen konnte durch die

Messung des zentralvenösen Druckes nachgewiesen werden. Vereinzelt wurden auch Ergebnisse von Rechtsherzkatheteruntersuchungen mit zur Diagnostik herangezogen (46).

Die Gruppen für die Digitoxindosierung wurden nach klinischen Gesichtspunkten aufgestellt. Die Sättigungsdosen richteten sich nach Alter und Körpergewicht. Als Vollsättigungsdosen wurden entsprechend den obigen Gesichtspunkten 1,0 bzw. 1,5 mg gewählt. Im allgemeinen wurde eine mittelschnelle Aufsättigung mit 0,5 mg/die bevorzugt. Digitoxin wurde immer intravenös fraktioniert appliziert und zwar bei der mittelschnellen Aufsättigung in zwei Einzeldosen von je 0,25 mg täglich. Bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz sowie bei einer Vordigitalisierung mit einem anderen Glykosid erfolgte eine langsame Aufsättigung mit 1 x 0,25 mg täglich. Als Erhaltungsdosis wurde 0,1 mg/die intravenös verabreicht. Es standen ausschließlich Digitoxin-Ampullen mit 1,0 ml, entsprechend 0,25 mg, zur Verfügung. Um die Erhaltungstherapie mit 0,1 mg möglichst exakt durchführen zu können, mußten 0,25 mg mit isotonischer Kochsalzlösung ad 5,0 ml ergänzt und davon 2,0 ml appliziert werden. Ein Beobachtungsintervall von 2 - 3 Wochen konnte besonders bei den Intensivpatienten nicht immer eingehalten werden.

### 3.6. Aufbereitung der Proben zur Digitoxinbestimmung

Für die Digitoxinbestimmung wurden in eine heparinisierte Spritze 2 ml Blut unmittelbar vor der Digitoxingabe aus einer zentralen oder peripheren Vene entnommen. Durch dieses Vorgehen sollten möglichst ausgeglichene Plasmakonzentrationen, unabhängig von Anflutung und Verteilung, erhalten werden. Ferner erfolgte die Blutabnahme jeweils um 10.00 Uhr, bei fraktionierter Tagesdosis auch um 22.00 Uhr, um mögliche zirkadiane Konzentrationsschwan-

kungen auszuschließen. Nach Zentrifugieren der Proben wurde 1 ml vom Überstand abpipettiert und bei -20° bis zur Bestimmung asserviert.

### 3.7. Analytische Methoden

Die radioimmunologischen Digitoxinbestimmungen wurden mit einer im Handel erhältlichen Testkombination (Gammacoat $^{125}$J-Digitoxin Radioimmunoassay Kit der Fa. Clinical Assays, Inc., Cambridge, Massachusetts) im Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität Berlin bei Herrn Prof. Dr. med. N. Rietbrock durchgeführt.

Die Blutgasanalysen wurden mit einem AVL-Gerät, Type 937, im Gaslabor des Institutes für Anaesthesiologie erstellt. Nach konventionellen Methoden erfolgte die Bestimmung der Laborwerte im Zentral- und Gerinnungslabor der Medizinischen Klinik. Unter Verwendung eines 3-Kanal- oder auch 6-Kanal-EKG-Schreibers wurden die Extremitätenableitungen nach EINTHOVEN sowie die Brustwandableitungen nach WILSON mit einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/sec. aufgezeichnet.

### 3.8. Plasmakonzentrationsbereiche

Die Digitoxinplasmakonzentrationen wurden anhand klinischer Rekompensations- bzw. Intoxikationszeichen 3 Bereichen zugeordnet (33, 36, 37, 59): therapeutischer Bereich von 10 - 25 ng/ml, subtherapeutischer Bereich unter 10 ng/ml und toxischer Bereich von mehr als 30 ng/ml.

### 3.9. Statistische Parameter

Mit Hilfe einfacher und multipler linearer Regressionen wurde die Abhängigkeit der Digitoxinplasmakonzentrationen vom Alter und Körpergewicht der Patienten sowie von einigen laborchemisch wiederholt gemessenen Parametern, wie z.B. Serumkreatinin und Albumingehalt, Säure-Basen-Haushalt und $P_{O_2}$ im arteriellen Blut, statistisch ermittelt.
Die Mittelwerts-Berechnung, die Standard-Abweichung der Einzelwerte, die Signifikanz-Berechnung nach dem Student-Test und die Berechnung der Korrelationen mit Hilfe der linearen und der multiplen linearen Regression erfolgte mit einem programmierbaren Hewlett-Packard-Kleincomputer, Modell 98 10 A.

# 4. ERGEBNISSE

## 4.1. Digitoxinplasmakonzentrationen

Bei Einleitung der Glykosidtherapie mit 0,5 mg/die über drei Tage lagen die Plasmakonzentrationen am 1. Tag mit 4,8 ng/ml im subtherapeutischen Bereich, am 2. und 3. mit 10,7 und 19,2 ng/ml im therapeutischen Bereich. Nach anschließender Applikation der Erhaltungsdosis von 0,1 mg/die betrug die mittlere Digitoxinplasmakonzentration 17,3 ng/ml (Abb. 1).

Anders verhielten sich bei gleichen Sättigungsdosen die Plasmaspiegelverläufe von Patienten, die wegen Schädel-Hirn- oder Thoraxtraumen u.a. mit Luminal$^{R}$-Dosen von durchschnittlich 450 mg/die über 10 Tage sediert wurden. Hier kam es nach anfänglich identischem Verlauf zu einem deutlichen Absinken der Plasmakonzentrationen während der Erhaltungsphase. Sie lagen jedoch mit durchschnittlich 12,6 ng/ml noch im unteren therapeutischen Bereich.

Bei zwei weiteren Kollektiven wurde eine Aufsättigung mit 0,5 mg an zwei oder 0,25 mg an vier Tagen vorgenommen. Bei fraktionierter Gabe war der Konzentrationsanstieg wesentlich langsamer und therapeutische Spiegel wurden erst ab dem 4. - 5. Tag erreicht. In den beiden Kollektiven waren die Plasmaspiegel am Ende der Sättigungsphase mit 11,3 bzw. 13,9 ng/ml nahezu identisch. Die mittleren Konzentrationen in der Erhaltungsphase unterschieden sich mit 15,2 ng/ml nicht wesentlich von denen bei Patienten mit Vollsättigungsdosen.

## 4.2. Varianz der Digitoxinplasmakonzentrationen

Eine Obersicht über das Ausmaß der inter- wie intraindividuellen Streuungen der Plasmakonzentrationen von Digitoxin unter intravenösen Erhaltungsdosen von 0,10 mg/die vermittelt Abb. 2. So unterschieden sich die nach intravenösen Sättigungsdosen von 1,0 bzw. 1,5 mg Digitoxin gemessenen mittleren "steady state" - Plasmakonzentrationen bei Patienten ohne Luminal$^{R}$-Medikation mit 15,2 bzw. 17,3 ng/ml nur gering. Unter Luminal$^{R}$ lagen diese mit 12,6 ng/ml ebenfalls noch im therapeutischen Bereich. In allen drei Patientengruppen fällt jedoch eine große Streuung der Einzelwerte auf, bedingt durch inter- wie intraindividuelle Einflüsse. Bei einer auf den Mittelwert bezogenen prozentualen Standardabweichung schwankten die inter- wie intraindividuellen Plasmakonzentrationen von Patienten ohne Luminal$^{R}$ unabhängig von ihrer Aufsättigungsdosis um 42,2 % und von Patienten mit Luminal$^{R}$ um 37 %. Eine Analyse der Konzentrationsschwankungen ergab interindividuelle Werte von 38,3 und 25,8 % sowie intraindividuelle Werte von 23,5 und 26,3 %.

## 4.3. Varianzanalyse der Digitoxinplasmakonzentrationen

Digitoxin zeigte somit eine hohe Variabilität seiner Konzentrationen im Plasma, die durch verschiedene Vorgänge von der Applikation bis zum Eintreffen am Wirkort bedingt wird. Es wurde versucht, die wichtigsten unter anaesthesiologischen Intensivbedingungen auf den Glykosidplasmaspiegel wirkenden Einflußgrößen mit Hilfe einfacher und multipler linearer Regressionen zu ermitteln (Tab. 3).
Bei der Analyse der Einzelfaktoren konnte keine wesentliche Abhängigkeit der Glykosidspiegel vom Lebensalter gesehen werden.

Die hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen wurde insgesamt nur zu 4,1 % durch das Körpergewicht hervorgerufen. Jedoch konnte sich im Einzelfall das unterschiedliche Körpergewicht auf die Glykosidkonzentrationen sehr stark auswirken. In Abb. 3 sind die Verläufe der Digitoxinplasmaspiegel von drei Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht aber gleichen Aufsättigungs- und Erhaltungsdosen aufgezeichnet. Demnach wurden bei einer Patientin mit niedrigem Körpergewicht (42 kg) Digitoxinplasmaspiegel gemessen, die teilweise im toxischen Bereich lagen, während bei einem 73 kg schweren Patienten bei gleicher Dosierung nur eine Digitalisierung im subtherapeutischen Bereich erfolgte.
Das Serumkreatinin nahm keinen Einfluß auf den Verlauf der Digitoxinplasmakonzentrationen. Wie Abb. 4 zeigt, kam es selbst beim Anstieg des Serumkreatinins auf Werte um 8,0 mg/100 ml nicht zu einer Erhöhung der Digitoxinplasmaspiegel.
Das größte Bestimmtheitsmaß von 10,5 % war durch die lockere Korrelation zwischen Digitoxinplasmaspiegel und Serumalbumin gegeben. Bei einem Albumingehalt unter 3,5 g/100 ml wurden signifikant niedrigere Plasmaspiegel ermittelt (Abb. 5).
Die hohe Varianz der Glykosidplasmakonzentrationen konnte somit durch die Summenauswertung obiger Faktoren nur zu 13,1 % erklärt werden.
Unter der Respiratortherapie bestand mit einem Gesamtvarianzanteil von 5,1 % keine wesentliche Abhängigkeit der Glykosidkonzentrationen von der Veränderung der Blutgase bzw. vom Basendefizit. In der Analyse der Einzelfaktoren konnte lediglich eine lockere Korrelation des Basendefizits zur Glykosidkonzentration ermittelt werden.

Somit ist durch die oben angeführten Parameter nur ein kleiner Teil der Gesamtvarianz erklärbar. Unter der Digitoxinbehandlung wurden jedoch noch weitere Determinanten untersucht, die eine

momentane Änderung der Glykosidplasmakonzentrationen bedingten, sich aber der zahlenmäßigen Quantifizierung im Rahmen einer Varianzanalyse entzogen. So konnte bei Patienten mit massiven intraoperativen oder gastrointestinalen Blutverlusten eine Beeinflussung der Glykosidspiegel festgestellt werden. In Abb. 6 sind Glykosidplasmakonzentrationen dargestellt, die im Verlauf einer größeren gastrointestinalen Blutung ein deutliches Absinken zeigten. Zu diesem Zeitpunkt traten bei dem Patienten klinisch die Zeichen der kardialen Dekompensation auf.
Weiterhin wurde bei Beatmungspatienten, die 10 Tage lang mit Luminal$^{R}$ sediert wurden, meist um den 9. Tag, eine signifikante Senkung des Glykosidspiegels beobachtet (Abb.1).

### 4.4. Extrakardiale Erscheinungen

Von einem Gefäßpatienten wurde nach einer Dosis von 3 x 0,5 und 5 x 0,1 mg Digitoxin kurzzeitig Obelkeit angegeben. Im EKG zeigten sich keine Veränderungen, die auf eine Oberdigitalisierung hinwiesen. Die Elektrolyte und die Blutgasanalyse waren ausgeglichen. Der Digitoxinplasmaspiegel lag bei 13,2 ng/ml. Die Obelkeit klang ohne weitere Maßnahmen und ohne Absetzen des Glykosids wieder ab.

### 4.5. Kardiale Erscheinungen

Herzrhythmusstörungen wurden im Verlauf der Digitalisierung bei 15 Patienten beobachtet. Sie sind in Tabelle 4 den jeweiligen aktuellen Parametern wie Digitoxinplasmakonzentration, Serum-Kalium, Serumalbumin, $pO_2$ und pH, dem Alter sowie der Art der Atmung und Erkrankung gegenübergestellt.

Während bei 6 Patienten vor der Digitalisierung bereits eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bestanden hatte, die auch unter Digitoxingabe weiterbestand, trat bei einem Patienten diese Rhythmusstörung unmittelbar praefinal auf. Bei den Patienten mit absoluter Arrhythmie wurde jeweils nur ein repräsentatives EKG in der Tabelle 4 aufgeführt.
Bei vier weiteren Patienten fanden sich bei Sinusrhythmus sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Extrasystolen mit einer Häufigkeit von mehr als drei im EKG-Streifen. Hier lagen die aufgeführten Labordaten mit Ausnahme eines $pO_2$-Wertes von 54 % im Normbereich und die Digitoxinkonzentrationen im unteren therapeutischen, teilweise sogar im subtherapeutischen Bereich. Die Rhythmusstörungen klangen trotz fortgesetzter Digitalisierung ohne weitere spezielle Therapie wieder ab.
AV-Blockierungen unterschiedlichen Ausmaßes wurden bei vier Patienten registriert. Bereits vor Beginn der Digitalisierung war bei einem Polytraumatisierten ein AV-Block I festgestellt worden. Da es im weiteren Verlauf beim endotrachealen Absaugen zu langanhaltenden Bradykardien gekommen war, mußte die Stimulation des Herzens mittels eines temporären Schrittmachers erfolgen. Trotz Weiterführung der Digitalismedikation stellte sich im Laufe weniger Tage ein Sinusrhythmus mit normaler PQ-Zeit ein. Bei einem Patienten mit AV-Block II, Typ Wenckebach fielen niedrige $pO_2$-Werte bei Digitoxinkonzentrationen von maximal 18,4 ng/ml und noch normalem Serumkalium auf. Das Auftreten einer ventrikulären Tachycardie zwang zum Absetzen der Glykosidmedikation und zur Gabe von Xylocain$^R$. Im weiteren Verlauf wurde bei ausgeglichenen Laborwerten und Digitoxinkonzentrationen von etwa 11,0 ng/ml eine absolute Arrhythmie registriert. Der zweite Patient mit Wenckebach-Periodik stand unter Therapie mit Luminal$^R$. Bei ihm wurde die Glykosidmedikation beibehalten. Nach 4 Tagen war der Digitoxinspiegel von 27,7 auf

13,0 ng/ml abgesunken, und ein Sinusrhythmus lag vor.
Bei einer Patientin wurde bei 39,5 ng/ml Digitoxin im Plasma eine Parasystolie registriert. Die weitere Entwicklung konnte nicht verfolgt werden, da die Patientin infolge septischer Komplikationen ad Exitum kam.
Bradykardien wurden - ausgenommen kurzfristig beim endotrachealen Absaugen - nicht beobachtet. Die häufig festgestellten Tachykardien traten unabhängig von der Höhe des Digitoxinplasmaspiegels auf. Sie fanden daher in der Studie keine besondere Berücksichtigung.
In keiner der drei Dosierungsgruppen zeigte sich mit steigender Digitoxinkonzentration im Plasma eine signifikante Verkürzung der QT-Dauer.

## 5. DISKUSSION

Die Festlegung therapeutischer Glykosiddosen ist bei Intensivpatienten eines operativen Krankengutes schwierig. So kann bei diesen Patienten die Pharmakokinetik von Arzneimitteln im Laufe der Erkrankung mitunter erhebliche Veränderungen aufzeigen, die von Tag zu Tag wechseln können (47). Hinzu kommt, daß stark sedierte Patienten keine Angaben äußern können, die auf eine mögliche Digitalisintoxikation hinweisen. Herzrhythmusstörungen können bei Beatmungspatienten mannigfaltige Ursachen haben und nicht immer auf das verabreichte Glykosid zurückgeführt werden (53, 58).

In der vorliegenden Studie wurde vor allem eine mittelschnelle Sättigung mit 0,5 mg Digitoxin pro die über zwei bzw. drei Tage sowie eine langsame mit 0,25 mg/die über vier Tage durchgeführt. Als Erhaltungsdosis wurde für alle Sättigungsgruppen 0,1 mg Digitoxin täglich gewählt. Unter den Bedingungen der operativen Intensivmedizin mußte die mittelschnelle Sättigung bevorzugt werden, da Sättigungskonzentrationen möglichst rasch erreicht werden sollten. Weiterhin machte die Grunderkrankung zur Erhaltung der Plasmaspiegel eine Dosierung erforderlich, die mit 0,1 mg täglich für ältere Patienten eines internistischen Krankengutes teilweise als zu hoch angesehen wird (42, 49). Die vergleichsweise höhere Dosierung resultiert aus der unterschiedlichen Altersstruktur der Patientengruppen. Im Gegensatz zu den meist älteren internistischen Patienten sind operative Intensivpatienten vornehmlich jung und daher relativ muskelkräftig. Da die quergestreifte Muskulatur mit ihrem Anteil von etwa 40 % des Körpergewichtes den größten Verteilungsraum für die Herzglykoside darstellt, muß unter Berücksichtigung der altersbedingten Abnahme der Muskelmasse entsprechend niedriger dosiert werden, während

beim jüngeren Patienten eine vergleichsweise höhere Digitoxingabe erforderlich ist (25, 31, 42, 45, 49).

Bei Gabe einer Sättigungsdosis von 1,5 mg Digitoxin stiegen die mittleren Plasmaspiegel zunächst hoch an und erreichten am dritten Tag ein Maximum mit etwa 20 ng/ml. Diese Konzentrationsspitze am Ende der Aufsättigungsphase wurde bei einer Sättigungsdosis von 1,0 mg, appliziert an zwei Tagen, nicht durchlaufen und die mittleren Plasmaspiegel lagen bei 10,7 ng/ml. Nach Verteilung der Sättigungsdosis von 1,0 mg über vier Tage, mit jeweiligen Einzeldosen von 0,25 mg, vollzog sich der Plasmakonzentrationsanstieg sehr langsam, so daß am Ende der Aufsättigung Werte unter 10 ng/ml gemessen wurden. Unter Erhaltungsdosen glichen sich alle mittleren Spiegel einander an.

Werden die Glykosidspiegel unter Beachtung der Verteilungsphase bestimmt, so lassen sie sich nach klinischen Rekompensations- und Intoxikationszeichen jeweils einem subtherapeutischen Bereich mit Werten unter 10 ng/ml, einem therapeutischen zwischen 10 und 30 ng/ml sowie einem toxischen Bereich mit Werten von mehr als 30 ng/ml zuordnen (33, 36, 37, 59). Legt man die angegebenen Bereiche bei Auswertung der Digitoxinplasmakonzentrationen zugrunde, dann finden sich die mittleren Plasmaspiegel sowohl am Ende der Sättigungsphase, als auch unter Erhaltungstherapie im therapeutischen Bereich. Eindeutig erkennt man, daß die mittleren Plasmaspiegel unter der höheren Sättigungsdosis zunächst höher liegen als bei Gabe niedriger Sättigungsdosen. Im Verlauf gleichen sich jedoch die Spiegel aller Sättigungsgruppen einander an, so daß eine Dosierung von 2 x 0,5 mg Digitoxin auch bei operativen Intensivpatienten mit großer Muskelmasse genügt. Bei Verwendung zu hoher Sättigungsdosen wird der toxische Bereich rasch erreicht, und es besteht die Gefahr einer Glykosidintoxikation (2, 31, 34, 42).

Steht genügend Zeit für die Digitalisierung zur Verfügung, so kann auch mit 0,25 mg/die über vier Tage aufgesättigt werden. Hierbei werden therapeutische Konzentrationen erst ab dem 4. Tag gemessen, während man sie mit Dosen von 0,5 mg/die bereits am 2. Tag erreicht.

Obwohl sich die mittleren Konzentrationen der einzelnen Gruppen in der Erhaltungsphase und zwar unabhängig von der Sättigungsdosis kaum unterschieden, zeigten im Einzelfall die Digitoxinplasmaspiegel erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen. Sie betrugen etwa 40 % für Digitoxin und unterscheiden sich kaum von den Plasmaspiegelschwankungen, die bei einem anaesthesiologischen Krankengut für Digoxin ermittelt wurden (45). Hierdurch werden Ergebnisse bestätigt, wonach bei Untersuchung internistischer Patienten eine erhebliche Schwankungsbreite der Digitoxin- und Digoxinkonzentrationen im Plasma festgestellt wurde, die für beide Glykoside gleich groß sein soll (25, 26, 39).

Die großen Schwankungen der Glykosidplasmakonzentrationen lassen sich auf die Variabilität der individuellen Pharmakokinetik zurückführen (44, 49, 51, 52). Bei Digoxin verändern bekanntlich Faktoren wie Lebensalter, Körpergewicht und Nierenfunktion neben der Dosis die Glykosidplasmakonzentration entscheidend (28, 71). Die Varianz der Digoxinspiegel läßt sich bei Patienten eines anaesthesiologischen Krankengutes, unter intravenöser Applikation, zu mehr als 60 % durch diese Determinanten erklären (48). Unter Verwendung von Digitoxin hingegen wird nur ein kleiner Anteil der Gesamtvarianz durch diese Parameter bestimmt und zwar ließen sich durch Beachtung von Alter, Körpergewicht, Serumkreatinin und Serumalbumin nur 13,1 % der Gesamtvarianz voraussagen. Auch bestand unter der Respiratortherapie keine wesentliche Abhängigkeit der Digitoxinspiegel von der Veränderung der Blut-

gase bzw. vom Basendefizit. Somit bleiben etwa vier Fünftel der Gesamtvarianz unerklärt, was sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen deckt (49, 66).
In dem untersuchten Krankengut ergab sich infolge der mangelnden Streubreite keine wesentliche Beziehung zwischen dem Digitoxinplasmaspiegel und dem Alter bzw. dem Körpergewicht. Im Einzelfall war jedoch eine Abhängigkeit vom Körpergewicht zu beobachten.
Das Serumkreatinin hatte keinen Einfluß auf den Verlauf der Digitoxinplasmakonzentrationen. Patienten mit einer Niereninsuffizienz unterschiedlicher Ausprägung differierten weder in der Aufsättigung noch in der Erhaltungsphase bezüglich ihrer Digitoxinplasmaspiegel von nierengesunden Patienten. Es wurden weder erhöhte, noch wie von anderen Untersuchern bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ermittelt, signifikant niedrigere Spiegel gefunden (12, 15, 42, 43, 64). Selbst die Digitoxinplasmaspiegel von Dialysepatienten glichen denen von Patienten anderer Gruppen.
In der Unabhängigkeit von der Nierenfunktion liegt der entscheidende Vorteil beim Einsatz von Digitoxin in der operativen Intensivmedizin. So lassen sich bei diesem Patientengut, mit seiner Gefährdung durch eine instabile Niereninsuffizienz, hohe Glykosidspiegel vermeiden, wie sie bei Verwendung von Digoxin auftreten können (45). Entsprechend wird in der Literatur für Digoxin, mit seiner Neigung während einer Niereninsuffizienz im Organismus zu kumulieren, zum Teil eine Intoxikationshäufigkeit um 20 % angegeben (2, 14, 29, 35), während unter Digitoxin nur in etwa 5 % der Fälle Intoxikationen auftreten (65).

Im Laufe der Untersuchung wurden Faktoren gefunden, die ein momentanes Absinken der Digitoxinplasmaspiegel bedingten, sich aber für eine Varianzanalyse nicht genauer quantifizieren ließen. Dies sind schwere intraoperative oder gastrointestinale Blutverluste sowie die Induktion mikrosomaler Enzymsysteme der Leber.
Intensivpatienten mit Schädel-Hirn-Traumen zeigten unter Phenobar-

bitalsedierung einen deutlichen Abfall der Digitoxinplasmaspiegel bis teilweise in den subtherapeutischen Bereich. In der Literatur sind Wechselwirkungen einer Vielzahl von Arzneimitteln mit Digitoxin beschrieben (19, 41, 61, 72, 73). Neben anderen Induktoren mikrosomaler Enzymsysteme der Leber kommt den Barbituraten in der operativen Intensivmedizin eine besondere Bedeutung zu. Sie vermögen, durch Erhöhung der sogenannten kardioinaktiven, wasserlöslichen Metabolitenfraktion, den Plasmaspiegel von Digitoxin in den subtherapeutischen Bereich zu senken (25, 73). Deshalb muß ein erhöhter Glykosidbedarf für die Patienten diskutiert werden, die unter längerdauernder Medikation mit Barbituraten stehen.
Auch bei Patienten mit massiven intraoperativen oder gastrointestinalen Blutverlusten wurde eine deutliche Abnahme des Digitoxinplasmaspiegels festgestellt. Mit dem Blutverlust kommt es zu einer Abnahme des an Albumin gebundenen Anteiles von Digitoxin.

Auf der anderen Seite kann es bei Vorliegen therapeutischer Digitoxinplasmaspiegel zu toxischen Digitoxinkonzentrationen im Gewebe kommen. Dies ist bei Hypalbuminämie der Fall, wie sie bei Patienten mit Leberzirrhose infolge einer Störung der Albuminsynthese oder bei septischen Patienten durch Eiweißmangel infolge einer katabolen Stoffwechsellage auftritt (4, 24, 40). Im Rahmen dieser Studie wurden unerwünschte Wirkungen vor allem bei Patienten mit septisch-toxischen Prozessen gefunden. Angesichts dieser Beobachtung muß der Toxizitätsbereich der Digitoxinplasmakonzentrationen für diese Patientengruppe niedriger liegen.

Jedoch bietet auch in diesem Krankengut für die Beurteilung von digitalisbedingten unerwünschten Wirkungen in Form von Herzrhythmusstörungen die Bestimmung der Plasmakonzentrationen

einen guten Anhalt. So weisen die Glykosidplasmaspiegel unter Berücksichtigung der Sauerstoffversorgung und anderer metabolischer Parameter darauf hin, daß auch bei diesen Schwerkranken nur 5 % der beobachteten Herzrhythmusstörungen auf einer Digitalisintoxikation beruhen. Die Deutung von Herzrhythmusstörungen, die unter der Therapie mit Digitalis auftreten, bereitet bei Beatmungspatienten oft Schwierigkeiten. So können Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung bei diesem Krankengut durch die Grunderkrankung, wie Thoraxtraumen (9, 30, 54), oder Hypoxie bei respiratorischer Insuffizienz (57, 58), hervorgerufen werden. Aber auch bei Verwendung bestimmter Pharmaka, die während der Narkose zum Einsatz kommen (7, 16, 58), sowie bei der Beatmung und Respiratorentwöhnung, werden häufig Herzrhythmusstörungen beobachtet (1, 18, 53).
Während im Laufe der Studie bei 15 Patienten Herzrhythmusstörungen registriert wurden, konnte nach Gegenüberstellung von Digitoxinplasmaspiegel, Serumkalium, $p_aO_2$, pH und Serumalbumingehalt nur bei 3 Patienten die Rhythmusstörung als digitalisbedingt diskutiert werden.
Bei der ersten Patientin wurde eine Parasystolie im EKG registriert, die eindeutig auf eine Glykosidintoxikation zurückgeführt werden kann. Mit 39,5 ng/ml lag die Digitoxinkonzentration im toxischen Bereich. Die Intoxikation wurde bei dieser Patientin erst nachträglich erkannt. Die Kenntnis der aktuellen Digitoxinplasmakonzentrationen hätte in diesem Fall eine Intoxikation verhindert.
In einem anderen Fall wurden beim Auftreten einer Wenckebach-Periodik ausgeglichene Laborparameter ermittelt. Die Oberleitungsstörung klang trotz Weiterführung der Glykosidmedikation wieder ab. Ursache hierfür war eine massive gastrointestinale Blutung, die zum Absinken der Plasmakonzentration geführt hatte. Die Tatsache, daß Intoxikationserscheinungen bei einer Konzentration von 27,8 ng/ml aufgetreten sind, bestätigt Beobachtungen,

wonach sich die oben angeführten Bereiche überlappen können. Es können somit niedrigere Plasmaspiegel mit unerwünschten Wirkungen einhergehen und umgekehrt (33, 36, 37, 59). Bei einem weiteren Patienten wurde ein AV-Block II. Grades und später eine ventrikuläre Tachykardie im Zusammenhang mit therapeutischen Plasmaspiegeln gefunden. Die Ursache liegt in der Minderung der Glykosidtoleranz, die in diesem Fall durch eine unter Spontanatmung nicht ausgleichbare Hypoxie (17, 55) und durch die Entwicklung einer Hypokaliämie (32, 60) zu erklären ist (21, 27, 56). Ferner lag eine Hypalbuminämie vor, wonach eine höhere Konzentration von eiweißungebundenem Digitoxin im Gewebe, also auch im Myokard, angenommen werden kann.

Die Betrachtung dieser drei Fälle zeigt die Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Herzrhythmusstörungen unter der Medikation mit Digitoxin auf. Besonders unsicher ist die Bewertung bei unerwünschten Erscheinungen, die zusammen mit therapeutischen Spiegeln vorkommen. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß es keine scharfe Trennung zwischen therapeutischen und toxischen Konzentrationen gibt, so daß ein "therapeutischer" Spiegel durchaus mit toxischen Symptomen einhergehen kann und umgekehrt. Es überwiegen aber die klinischen Zeichen einer Glykosidintoxikation eindeutig bei den hohen Konzentrationen (8, 31, 34, 42, 50). So können Herzrhythmusstörungen, wie AV-Blockierungen oder ventrikuläre Tachykardien, bei hohen Konzentrationen eindeutig als digitalisbedingt angesehen werden, sofern entzündliche, degenerative oder hypoxämische Herzerkrankungen ausgeschlossen sind (28, 56). Niedrige Plasmaspiegel schließen allerdings eine relative Überdosierung nicht aus, da eine verminderte Glykosidtoleranz vorliegen kann. Diese wird unter anderem durch Faktoren wie Hypokaliämie, Hypoxie oder Azidose verursacht, wodurch die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Digitalis erhöht wird (17, 45, 55, 56).

Die Kenntnis der Spiegel alleine genügt daher nicht, die Diagnose "Intoxikation" zu stellen. Nur aus der Übereinstimmung von Glykosidspiegel und klinischem Bild, das aber häufig schwer zu deuten ist, läßt sich die Diagnose einer Glykosidintoxikation ableiten.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 45 Patienten der chirurgischen und anaesthesiologischen Intensivstation sowie bei 17 Patienten der gefäßchirurgischen Abteilung der Universität Würzburg wurde die Sättigungsphase für Digitoxin und inter- wie intraindividuelle Schwankungen der Glykosidplasmakonzentrationen im "steady state" nach intravenöser Gabe von Digitoxin über einen Zeitraum von 2 - 3 Wochen verfolgt. Als Vollsättigungsdosen wurden 1,0 bzw. 1,5 mg gewählt und fraktioniert als Tagesdosen von 0,5 mg über 2 oder 3 Tage oder 0,25 mg über 4 Tage intravenös injiziert. Anschließend wurde auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg übergegangen. Die Plasmakonzentrationen wurden mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay - $^{125}J$ bestimmt, Alter und Körpergewicht der Patienten, ferner laborchemisch Serum-Kreatinin, Elektrolyte, Leberfunktionsteste, Albumingehalt und Blutgasanalysen ermittelt.

24 Stunden nach der ersten Sättigungsdosis lagen die mittleren Digitoxinplasmaspiegel mit 6,9 $\pm$ 4,9 ng/ml unterhalb des therapeutischen Bereiches, nach 2-tägiger Sättigung mit 11,0 $\pm$ 4,8 ng/ml an der unteren Grenze des therapeutischen Bereiches und nach 3-tägiger Sättigung mit 19,7 $\pm$ 7,6 ng/ml im therapeutischen Bereich. Nach Umsetzen auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg zeigten die "steady state" Plasmakonzentrationen unabhängig von der Sättigungsdosis mit 15,2 bzw. 17,3 ng/ml keine wesentlichen Unterschiede. Bei Intensivpatienten mit Schädelhirntrauma, die unter der Beatmung Phenobarbital in einer Dosierung zwischen 100 - 700 mg täglich über einen Zeitraum von 9 - 13 Tagen erhalten hatten, lag die Digitoxinkonzentration im Plasma mit 12,6 $\pm$ 4,6 ng/ml signifikant niedriger als bei den übrigen Patienten. Die inter- wie intraindividuellen Plasmakonzentrationen von Patienten ohne

Luminal$^{R}$ schwankten unabhängig von ihrer Aufsättigungsdosis um 42,2 % und von Patienten mit Luminal$^{R}$ um 37 %. Eine Analyse der Konzentrationsschwankungen ergab interindividuelle Werte von 38, 3 und 25,8 % und intraindividuelle Werte von 23,5 und 26,3 %.

Die hohe Varianz der Glykosidplasmakonzentrationen konnte durch Faktoren wie Alter, Körpergewicht, Serumkreatinin und Serumalbumin nur zu 13,1 % erklärt werden. Unter Respiratortherapie bestand mit einem Gesamtvarianzanteil von 5,1 % ebenfalls keine wesentliche Abhängigkeit der Glykosidspiegel von Veränderungen der Blutgase bzw. vom Basendefizit.
In den nicht erklärbaren Varianzanteil gingen unter anderem Faktoren ein, die ein momentanes Absinken aber nicht ein Ansteigen der Plasmaspiegel bewirkten. Diese ließen sich jedoch für eine Varianzanalyse nicht genauer quantifizieren. Es waren neben massiven gastrointestinalen oder intraoperativen Blutungen auch die Induktion arzneimittelabbauender Enzymsysteme der Leberzellmikrosomen durch Luminal$^{R}$.

Entsprechend konnten unter Digitoxin Intoxikationszeichen bei nur etwa 5 % des Gesamtkollektivs als kardiale Erscheinungen in Form von Erregungsleitungsstörungen des Herzens gefunden werden. Sie waren sowohl durch tatsächliche Überdigitalisierung als auch durch gesteigerte Glykosidempfindlichkeit bedingt.

# 7. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

| | Patientenkollektiv | | n | o/o + | Alter (J) | Gewicht (kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| INTENSIV-PATIENTEN | unter Spontanatmung | | | | | |
| | I) große chirurgische Eingriffe (Thorax, Abdomen, Extremitäten- 5 mit kompl. Verlauf: Peritonitis + Sepsis) | (14) | 19 | 4/15 | 59,1 ± 13,9 | 72,9 ± 10,2 |
| | II) Verbrennung II. und III. Grades (27%) | ( 1 ) | | | | |
| | III) Polytrauma | ( 4 ) | | | | |
| | unter maschineller Beatmung | | | | | |
| | I) große chirurgische Eingriffe mit kompl. Verlauf:protr. Schock, Peritonitis, Sepsis | (16) | 29 | 7/22 | 44,9 ± 16,5 | 76,2 ± 11,3 |
| | II) Tetanus | ( 3 ) | | | | |
| | III) Polytrauma | (10) | | | | |
| GEFÄSS-PATIENTEN | große gefäßchirurgische Eingriffe | | 14 | 1/13 | 60,4 ± 7,7 | 69,6 ± 12,5 |

Tabelle 1: Diagnosen, Geschlecht, Altersstruktur und mittleres Körpergewicht von Intensivpatienten mit und ohne Niereninsuffizienz.

I. Regelmäßig verwendete Medikamente

- Sedativa und Neuroleptika
- Analgetika (Morphin-Derivate)
- Antipyretika
- Muskelrelaxantien
- Antibiotika (einfach oder in Kombinationen)
- Diuretika und Carboanhydrase-Hemmstoffe
- Sekretolytika
- Herz- und Kreislaufmittel (Glykoside, Alpha-Blocker, Dopamin)
- andere
  - Acetylcholin-Esterase-Hemmer
  - $H_2$-Antagonisten
  - Vitamine
  - Heparin

II. Krankheitsspezifisch verwendete Medikamente

- Antikonvulsiva
- Antiarrhythmika
- Beta-Mimetika und Beta-Antagonisten
- Hormone und Hormon-Antagonisten (Insulin, Prednisolon, Spironolacton)
- Antimykotika
- Antiemetika

III. Intravenöse Infusionen

- Elektrolyt- und Pufferlösungen
- Kohlenhydratlösungen (5-70 %)
- Aminosäuren, Human-Albumin und Gamma-Globuline
- Lipide

Tabelle 2: Medikamenteneinsatz unter Intensivtherapie.

| Substanz (Erh.-Dosis) | Bestimmungen n (Patienten) | Abhängige Variable (y) $C_{ng/ml}$ unabh. Variable (x) | multiple lineare Regression r | $r^2 \cdot 100$ (%) | p< | einfache lineare Regression $r^2 \cdot 100$ (%) | p< |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Digitoxin i.v. (0,10 mg) | 116 (46) | KG | 0,3607 | 13,1 | 0,001 | 4,1 | 0,05 |
| | | Alter | | | | 3,4 | ns |
| | | S-Kr | | | | 0,1 | ns |
| | | Albumin (g%) | | | | 10,5 | 0,001 |
| | 216 (33) | $pO_2$ (mmHg) | 0,2258 | 5,1 | 0,01 | 1,7 | ns |
| | | $pCO_2$ (mmHg) | | | | 0,4 | ns |
| | | BE (mVal/L) | | | | 2,8 | 0,05 |

Tabelle 3: Multiple lineare Regression der "Steady state"-Plasmakonzentrationen von Digitoxin und dem Körpergewicht (kg), dem Alter (J), dem Serumkreatinin (mg%) und dem Serumalbumin (g%) bzw. dem $pO_2$ (mmHg), dem $pCO_2$ (mmHg) und dem Basendefizit (mVal/L) im arteriellen Blut.

| | Alter | Erkrankung | Art der Rhythmusstörung | Atmung | Konz. | K | $PO_2$ | pH | Alb. | Ges. Eiw. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1) S.M. | 69J. | Peritonitis, Duodenalstumpfinsuffizienz | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | S | 7,5 | 3,9 | 50 | 7,51 | ---- | 5,4 |
| 2) D.H. | 63J. | Peritonitis bei Pankreasnekrose | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | K | 16,5 | 3,5 | 140 | 7,47 | 3,09 | 5,9 |
| 3) E.E. | 69J. | Phlegmone im Leistenbereich nach Rectumamputation | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | S | 6,8 | 3,5 | 65 | 7,48 | 2,25 | 4,8 |
| 4) A.G.♀ | 66J. | Cholecystektomie, Gastrotomie, Mitralvitium | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | S | 17,5 | 4,1 | -- | ---- | ---- | 6,4 |
| 5) O.F. | 54J. | Myasthenia gravis | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | S | 17,2 | 4,2 | 90 | 7,46 | 3,88 | 6,7 |
| 6) K.A. | 86J. | Tetanus Stadium III | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | K | 4,3 | 3,5 | 130 | 7,46 | 3,16 | 6,0 |
| 7) G.K. | 50J. | Pneumothorax (li.) bei Polytrauma | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | K | 11,9 | 5,1 | 115 | 7,32 | 4,36 | 7,6 |
| 8) B.O. | 70J. | Carotisstenose | Sinusrhythmus und SVES | K | 2,0 | 4,6 | 54 | 7,28 | 3,35 | 5,3 |
| 9) S.F. | 69J. | Arterielle Gefäßerkrankung (Stadium IV) | Sinusrhythmus und SVES | S | 8,3 | 3,7 | -- | ---- | ---- | --- |
| | | | Sinusrhythmus und SVES | | 12,2 | 3,7 | -- | ---- | ---- | --- |
| | | | Sinusrhythmus und SVES | | 13,4 | 4,0 | -- | ---- | ---- | --- |
| | | | Sinusrhythmus und SVES sowie VES | | 17,9 | 4,4 | -- | ---- | ---- | --- |
| 10) H.O. | 74J. | Infektion des re. Schenkels eines aortobifemoralen Gabelimplantates | Sinusrhythmus und SVES | S | 10,2 | 4,5 | 103 | 7,39 | 3,43 | 6,3 |
| 11) K.H. | 28J. | Rippenserienfraktur | Sinusrhythmus und VES | K | 2,9 | 4,8 | 80 | 7,43 | 3,60 | 7,8 |
| 12) G.F. | 21J. | Rippenserienfraktur | AV-Block I und VES | K | 5,7 | 4,2 | 124 | 7,33 | ---- | --- |
| | | | Schrittmacher-EKG | | 19,6 | 3,7 | 83 | 7,48 | 4,76 | 6,4 |
| 13) S.H. | 68J. | Infektion des re. Schenkels eines aortobifemoralen Gabelimplantates | AV-Block II (Wenckebach) | S | ---- | --- | -- | ---- | ---- | --- |
| | | | AV-Block II (Wenckebach) | | 18,0 | 3,6 | 57 | 7,43 | ---- | 5,1 |
| | | | Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern | | 18,4 | 4,4 | 62 | 7,53 | ---- | 5,8 |
| | | | Ventrikuläre Tachykardie | | 15,6 | 3,4 | 60 | 7,41 | 3,30 | 5,4 |
| 14) W.K. | 65J. | Septischer Schock bei Nahtinsuffizienz nach Rektumamputation | Sinusrhythmus und SVES | K | 10,6 | 3,7 | 54 | 7,51 | ---- | --- |
| | | | Sinusrhythmus und SVES | | 22,1 | 3,1 | 43 | 7,49 | 3,52 | 6,3 |
| | | | AV-Block II (Wenckebach) (Monitor) | | 27,8 | 3,6 | 80 | 7,43 | 3,61 | 6,6 |
| 15) S.M.♀ | 49J. | Z. n. Nephrektomie | Parasystolie | K | 39,5 | 4,0 | 80 | 7,27 | 4,34 | 6,6 |

Tabelle 4: Gegenüberstellung von Herzrhythmusstörungen und Art der Atmung (spontan bzw. kontrolliert), Digitoxinplasmakonzentrationen (ng/ml), Serumkalium (mg%), $P_aO_2$ (mmHg), pH, Serumalbumin (g%), Gesamteiweiß (g%), Alter (J) sowie Grunderkrankung der Patienten.

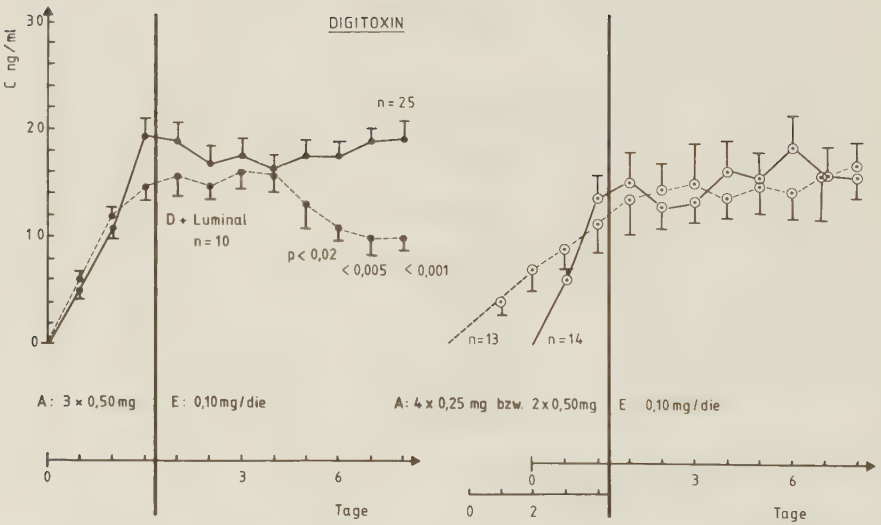
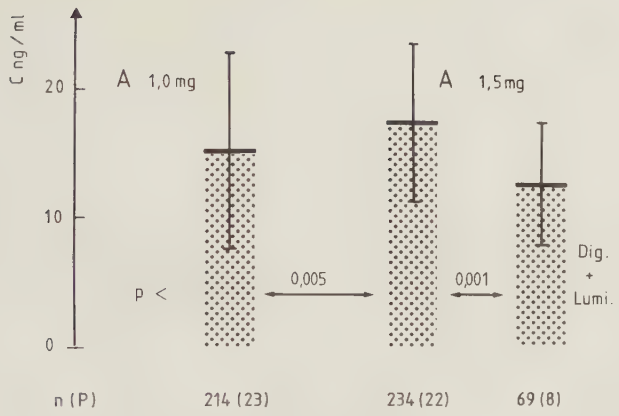



Abb. 1: Mittlere Glykosidspiegel ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$) von 62 Intensivpatienten mit und ohne Niereninsuffizienz nach intravenöser Digitoxintherapie über einen Zeitraum von 12 Tagen.
Linke Bildhälfte: Sättigung mit je 0,50 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen, anschließend Erhaltungsdosen von 0,10 mg/die. Patienten mit und ohne Luminal® in der Medikamentenanamnese.
Rechte Bildhälfte: Sättigung mit je 0,50 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder mit je 0,25 mg an vier aufeinanderfolgenden Tagen, anschließend Erhaltungsdosen von 0,10 mg/die.




Streuung [Sx in % von $\bar{x}$]

| | | |
|---|---|---|
| inter-u. intraindividuell | 42,2 % | 37,0 % |
| interindividuell | 38,3 % | 25,8 % |
| intraindividuell | 23,5 % ± 11,2 | 26,3 % ± 10,2 |

Abb. 2: Inter- und intraindividuelle Streuungen der Glykosidplasmakonzentrationen im "steady state" von 53 Intensivpatienten mit und ohne Niereninsuffizienz unter einer intravenösen Digitoxintherapie mit Erhaltungsdosen von 0,1 mg/die. Beobachtungszeit 9 Tage. Sättigungsdosen 1,0 bzw. 1,5 mg Digitoxin.

Untere Bildhälfte:

Streuung (Sx in % von x) ohne und mit Luminal$^{R}$.

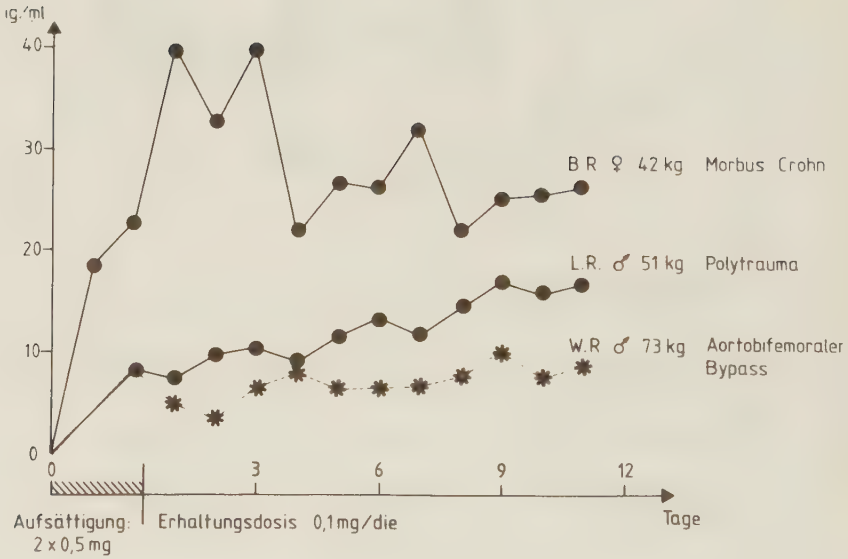



Abb. 3: Digitoxinplasmaspiegelverläufe bei unterschiedlichem Körpergewicht.

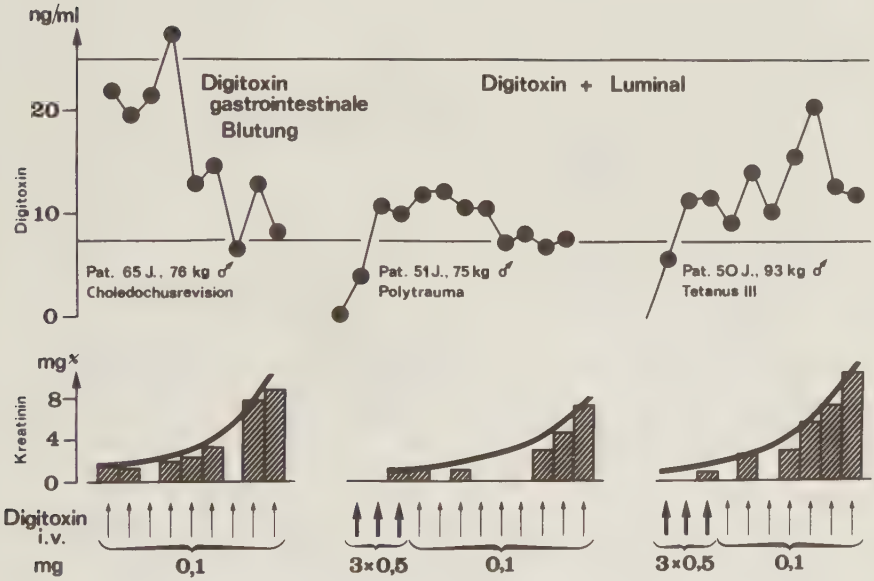



Abb. 4: Digitoxinplasmaspiegel und Serumkreatiningehalt von drei Patienten unter einer Respiratortherapie.

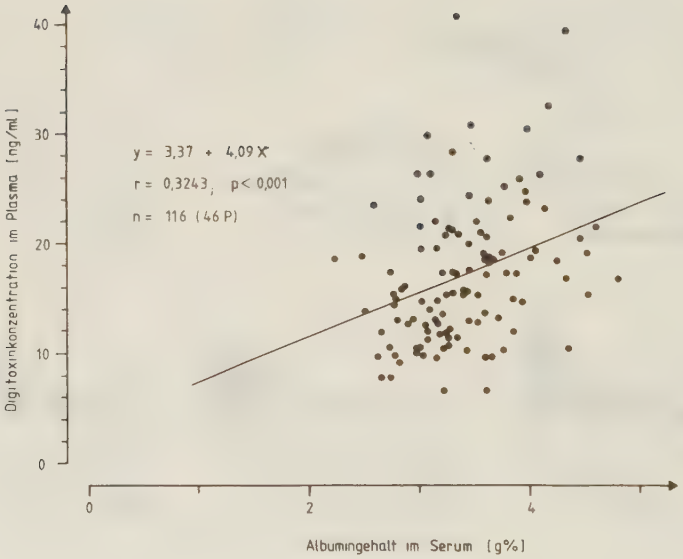



Abb. 5: Digitoxinplasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom Serumalbumingehalt, dargestellt als einfache lineare Regression.

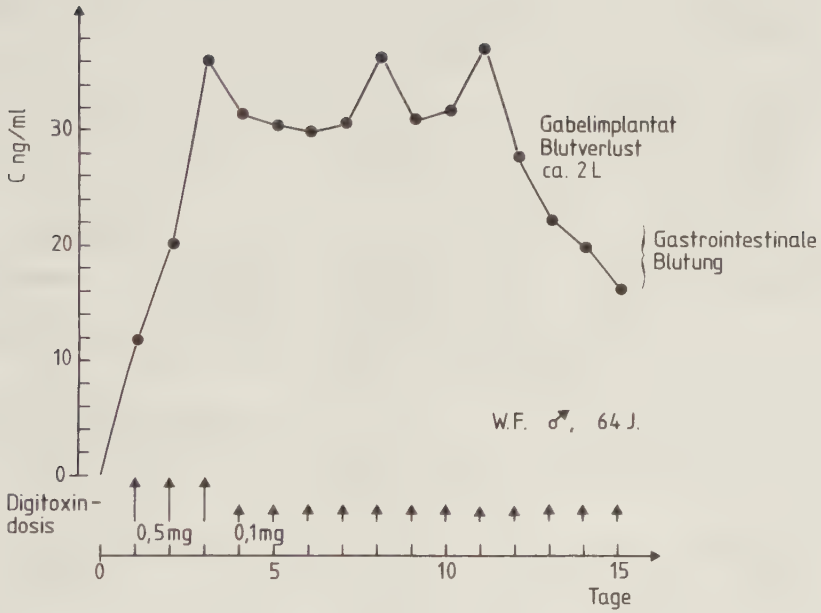



Abb. 6: Verhalten der Digitoxinplasmakonzentrationen bei einem Patienten mit massivem Blutverlust.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS


1. BEACH, T., MILLEN, E., GREUVIK, A. — Hemodynamic response to discontinuance of mechanical ventilation. Critical Care Medicine 1, 85 (1973).

2. BELLER, G. A., SMITH, T. W., ABELMANN, W. H., HABER, E., HOOD, W.B. — Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. N. Engl. J. Med. 284, 989 (1971)

3. BELLER, G. A., SMITH, T. W. — Digitalis intoxication and serum levels: An epidemiologic study. In: Symposium on digitalis. Storstein, O. (ed.), 287. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag 1973

4. BLASCHKE, T. F. — Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. Clin. Pharmocokinet. 2, 32 (1977).

5. BLOOM, P. M., NELP, W. B. — Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function. Am J. Med. Sci. 251, 133 (1966).

6. DOHERTY, J. E., PERKINS, W. H. — Studies with tritiated digoxin in human subjects after intravenous administration. Amer. Heart J. 63, 528 (1962).

7. DOWDY, E. G., FABIAN, L. W. — Ventricular arrhythmias induced by succinylcholine in digitalized patients. Anesth. Analg. Curr. Res. 42, 501 (1963).

8. GILFRICH, H. J., SCHÖLMERICH, P. — Digitalisintoxikation. Dtsch. Med. Wschr. 100, 831 (1975).

9. GOLDRING, D., BEHRER, M. R., ANTONIOU, C. A., HARTMANN, A. F. — Non-penetrating trauma to the heart. J. Pediat. 68, 677 (1966).

10. GRABENSEE, B. — Frühzeichen und Therapie der Digitalisintoxikation. Therapiewoche 25, 4532 (1975).

11. GROSSE-BROCKHOFF, F., HENGELS, K. J., FRITSCH, W. P., GRABENSEE, B., HAUSAMEN, T. U. — Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion. Dtsch. Med. Wschr. 98, 1547 (1973)

12. GROSSE-BROCKHOFF, F. — Digitalistherapie bei Niereninsuffizienz. Therapiewoche 26, 4796 (1976).

13. GROSSE-BROCKHOFF, F., HAUSAMEN, T. U. — 200 Jahre Herztherapie mit Digitalis. Dtsch. Med. Wschr. 100, 1980 (1975)

14. GROSSE-BROCKHOFF, F., GRABENSEE, B., HAUSAMEN, T. U. — Glykosidbehandlung in Klinik und Praxis. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 57 (1977).

15. GROSSE-BROCKHOFF, F., PETERS, U. — Digitoxin bei chronischer Niereninsuffizienz. In: Greeff, K, Rietbrock N. (eds.), Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz. 177, Internationales Symposium in Frankfurt 1978 (Stuttgart-New York 1979).

16. HANSTEN, P. D. — Digitalisglykoside. In: Arzneimittelinteraktionen Hippokrates Verlag Stuttgart.

17. HARRISON, D. C., ROBINSON, M. D., KLEIGER, R. E. — Role of hypoxia in digitalis toxicity. Am J. Med. Sci. 256, 352 (1968).

18. HEMPELMANN, G., HARTMANN, W., FABEL, H., LEITZ, K. H., NOLTE, W. J. — Tracheobronchiales Absaugen als Problem der Intensivbehandlung. Z. prakt. Anaesth. 6, 447 (1971).

19. JELLIFFE, R. W., BLANKENHORN, D. H. — Effect of phenobarbital on digitoxin metabolism. Clin. Res. 14, 160 (1966).

20. KOCHSIEK, K., LARBIG, D., HAASIS, R. — Klinik und Therapie der Digitalisintoxikation. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 99 (1977).

21. KOCHSIEK, K. — Probleme der Digoxintherapie. Dtsch. Med. Wschr. 105, 539 (1980).

22. KOLENDA, K.-D. — Neuere Aspekte der Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen der Digitalisglykoside. Med. Klin. 71, 1313 (1976).

23. KRAMER, P., SCHELER, F. — Renale Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside. Dtsch. Med. Wschr. 97, 1485 (1972).

24. KRAMER, P., SCHMIDT-LAUBER, M., DIPPOLDSMANN, H., ROHDE, A., MACK, H. P., FRIEDRICH-FIECHTL, J., GRÜNE, H. J., SOLD, G., LUIG, H. — Probleme der effektiven Glykosidtherapie bei Niereninsuffizienz mit Befunden zu Plasma-Digitoxin und Digitalistoleranz. Ärztl. Forsch. 28, 3, 15 (1981).

25. KUHLMANN, J. — Ursachen der Digitalisintoxikation. Med. Klin. 77, 39 (1982).

26. KUHLMANN, J. — Herzglykoside: Indikationen, Auswahl und Dosierung. Med. Klin. 77, 72 (1982).

27. LARBIG, D. — Herzinsuffizienz: Digitalistherapie. Therapiewoche 25, 48 (1975).

28. LARBIG, D., HAASIS, R., KOCHSIEK, K. — Die Glykosidkonzentration und ihre klinische Bedeutung. forum cardiologicum 15, Boehringer Mannheim (1978).

29. LICHEY, J., SCHRÖDER, R., RIETBROCK, N. — Aktuelle Plasma-Digoxinkonzentration von Patienten bei Krankenhausaufnahme. Dtsch. Med. Wschr. 102, 1056 (1977).

30. LOSSNITZER, K., GREME, N., KRÄMER, W., STAUCH, M. — Ventrikuläre Extrasystolen als Dauerfolge nach traumatischer Herzschädigung. Dtsch. Med. Wschr. 98, 885 (1973).

31. LUKAS, D. S., PETERSON, R. E. — Double isotope dilution derivate assay of digitoxin in plasma, urine and stool of patients maintained on the drug. J. Clin. Invest. 45, 782 (1966).

32. MASON, D. T., ZELIS, R., LEE, G., HUGHES, G., SPANN, JR., J. F. AMSTERDAM, E. A. — Current concepts and treatment of digitalis toxicity. Am. J. Cardiol. 27, 546 (1971).

33. MORRISON, J., KILLIP, T. — Hypoxemia and digitalis toxicity in patients with chronic lung disease. Circulation 44 (Suppl. II), 11 (1971).

34. MORRISON, J., KILLIP, T. — Radioimmunoassay of digitoxin. Clin. Res. 18, 353 (1972).

35. OGILVIE, R. J., RUEDY, J. — An educational program in digitalis therapy. JAMA 222, 50 (1972).

36. OLIVER, G. C. — Radioimmunoassay, digitoxin. In: Symposium on digitalis. Storstein, O. (ed.), 78. Oslo:Gyldendal Norsk Forlag 1973.

37. OLIVER, G. C., PARKER, B. M., BRASFIELD, D. L., PARKER, C. W. — The measurement of digitoxin in human serum by radioimmunoassay. J. Clin. Invest. 47, 1035 (1968).

38. PERRIER, D., MAYERSOHN, M., MARCUS, F. I. — Clinical pharmacokinetics of digitoxin. Clinic. pharmacokin. 2, 292 (1977).

39. PETERS, U. — Klinische und pharmakologische Grundlagen für eine kontrollierte Digitalistherapie. Z. Kardiol. 69, 247 (1980).

40. PETERS, U., FRITSCH, W.-P., GRABENSEE, B. — Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Digitoxin bei Patienten mit Leberzirrhose. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84, 1465 (1978).

41. PETERS, U., HAUSAMEN, T. U., GROSSE-BROCKHOFF, F. — Einfluß von Tuberkulostatika auf die Pharmakokinetik des Digitoxins. Dtsch. Med. Wschr. 99, 2381 (1974).

42. PETERS, U., HAUSAMEN, T. U., GROSSE-BROCKHOFF, F. — Therapie mit Digitoxin unter Kontrolle des Serum-Digitoxinspiegels. Dtsch. Med. Wschr. 99, 1701 (1974).

43. RASMUSSEN, K., JERVELL, J., STORSTEIN, L., GJERDRUM, K. — Digitoxin kinetics in patients with impaired renal function. Clin. Pharmacol. Ther. 13, 6 (1972).

44. REUNING, R. H., SAMS, R. H., NOTARI, R. E. — Role of pharmacokinetics in drug dosage adjustment. I. Pharmacologic effect kinetics and apparent volume of distribution of digoxin. J. Clin. Pharmacol. 13, 127 (1973).

45. RIETBROCK, I. — Zur Frage der Steuerbarkeit der Digitalistherapie bei operativ versorgten und intensiv behandelten Patienten. Anaesthesist 27, 151 (1978).

46. RIETBROCK, I., LAZARUS, G. — Evaluation of altered pharmacokinetics in intensive-care patients. A clincal approach. In: Rietbrock N., Woodcock B., Neuhaus G. (eds.) International symposium on methods in clinical pharmacology. Viehweg & Sohn, Braunschweig.

47. RIETBROCK, I., RICHTER, E. — Veränderungen der Pharmakokinetik unter der Intensivtherapie. In: Aktuelle Probleme der Intensivbehandlung I. (Herausg.: Lawin, P., Morr-Strahtmann, U.) Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978.

48. RIETBROCK, I., STRENG, H., PESOLD, R. — Digoxinkonzentrationen im Plasma von Intensivpatienten eines anaesthesiologischen Krankengutes. Klin. Wschr. 56, 503 (1978).

49. RIETBROCK, N., ALKEN, R. G. — Die Therapie der Herzinsuffizienz mit Digitalis. Dtsch. Med. Wschr. 105, 1622 (1980).

50. RIETBROCK, N., KUHLMANN, J. — Pharmakokinetische und klinische Aspekte der Glykosidtherapie. Med. Klin. 72, 435 (1977).

51. RIETBROCK, N., VÖHRINGER, H. F., KUHLMANN, J., SCHOREN, K. P. — Klinische Pharmakologie von herzwirksamen Glykosiden. Herz/Kreisl. 9, 896 (1977).

52. RIETBROCK, N., KUHLMANN, J., VÖHRINGER, H. F. — Pharmakokinetik von Herzglykosiden und klinische Konsequenzen. In: Hierholzer, K., Rietbrock, N. (Hrsg.): Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie. Berliner Seminar 1, 14 (Perimed: Erlangen 1977).

53. ROMMELSHEIM, K., LOUVEN, B., VENZKE, H. — Zur Beeinflußbarkeit akuter EKG-Veränderungen durch Beatmung mit erhöhten Drucken. Prakt. Anaesth. 11, 229 (1976).

54. ROSENKRANZ, K. A. — Die traumatische Herzschädigung. Fortschr. Med. 87, 1437 (1969).

55. SCHOREN, K. P., CALDER, D., HOTTEMANN, U. — Rhythmusstörungen bei chronischem Cor pulmonale. Dtsch. Med. Wschr. 98, 2111 (1973).

56. SCHOREN, K. P., RIETBROCK, N. — Klinische Aspekte der Digitalisintoxikation. Anaesth. Prax. 15, 95 (1978).

57. SIDERIS, D. A., KATSADOROS, D. P., VALIANOS, G., ASSIOURA, A. — Type of cardiac dysrhythmias in respiratory failure. Amer. heart J. 89, 32 (1975).

58. SIEPMANN, H. P. — Die Therapie des Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor und während der Narkose. Prakt. Anaesth. 12, 209 (1977).

59. SMITH, T. W. — Radioimmunoassay for serum digitoxin concentration: Methodology and clinical experience. J. Pharmacol. Exp. Ther. 175, 352 (1970).

60. SMITH, T. W. Drug therapy: Digitalis glycosides (second of two parts). New Engl. J. Med. 288, 942 (1973).

61. SOLOMON, H., REICH, S., GAUT, Z., POCELINKO, R., ABRAMS, W. Induction of the metabolism of digitoxin in man by phenobarbital. Clin. Res. 19, 356 (1971).

62. STORSTEIN, L. Studies on digitalis. I. Renal excretion of digitoxin and its cardioactive metabolites. Clin. Pharm. and Therap. 16, 14 (1974).

63. STORSTEIN, L. Studies on digitalis. II. The influence of impaired renal function on the renal excretion of digitoxin and its cardioactive metabolites. Clin. Pharm. and Therap. 16, 25 (1974).

64. STORSTEIN, L. The influence of renal function on the pharmacokinetics of digitoxin. In: Symposium on Digitalis. Storstein, O. (ed.), 158. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag 1973.

65. STORSTEIN, O., HANSTEEN, V., HATLE, L., HILLESTAD, L., STORSTEIN, L. Studies on digitalis. XIII. A prospective study of 649 patients on maintenance treatment with digitoxin. Amer. Heart. J. 93, 434 (1977).

66. VÖHRINGER, H. F., RIETBROCK, N. Varianz der Digitoxinkonzentration im Plasma - eine Analyse der bestimmenden Faktoren. In: Greeff, K., Rietbrock, N. (eds.), Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, 61, Internationales Symposium in Frankfurt 1978 (Stuttgart-New York 1979).

67. VÖHRINGER, H. F., RIETBROCK, N. Renale und extrarenale Elimination von Digitoxin. In: Greeff, K., Rietbrock, N. (eds.), Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, 114. Internationales Symposium in Frankfurt 1978 (Stuttgart-New York 1979).

68. VÖHRINGER, H. F., RIETBROCK, N. Pharmakokinetics and metabolism of digitoxin in the human. In: Bodem, G., Dengler, H. J. (eds.), International Symposium on Cardiac Glycosides, 64. Bonn 1977 (Berlin-Heidelberg-New York 1978).

69. VÖHRINGER, H. F., RIETBROCK, N. Metabolism and excretion of digitoxin in man. Clin. Pharmacol. Ther. 16, 796 (1974).

70. VÖHRINGER, H. F., RIETBROCK, N. Verteilung und Elimination von Digitoxin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1666 (1976).

71. WAGNER, J. G., YATES, J. D., WILLIS, P. W., SAKMAR, E., STOLL, R. G. Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measures of renal function. Clin. Pharmacol. Ther. 15, 291 (1974).

72. WIRTH, K. E., FRÖLICH, J. C., HILLIFIELD, J. W., FALKNER, F. C., SWEETMAN, B. S., OATES, J. A. Metabolism of digitoxin in man and its modification by spironolactone. Europ. J. Clin. Pharmacol. 9, 345 (1976).

73. WIRTH, K. E. Wechselwirkungen von Digitoxin mit anderen Pharmaka. In: Greeff, K., Rietbrock, N. (eds.), Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz, 220, Internationales Symposium in Frankfurt 1978 (Stuttgart-New York 1979).

DANKSAGUNG

Frau Professor Dr. med. I. Rietbrock danke ich für die Oberlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit sowie für die Obernahme des Referates.

In gleicher Weise danke ich Herrn Professor Dr. med. K.-H. Weis für die Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut.

Für die hervorragende technische Assistenz danke ich Frau B. Wollny recht herzlich.

Lebenslauf

Am 08. Juli 1949 wurde ich, Walter Treubel, als Sohn des Geschäftsinhabers Wilhelm Treubel und seiner Ehefrau Irene, geb. Schweizer, in Kulmbach geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule besuchte ich ab September 1960 den humanistischen Zweig am Markgraf-Georg-Friedrich-Gymnasium in Kulmbach. Dort legte ich 1969 das Abitur ab.

Anschließend praktizierte ich in der Oberen Apotheke in Kulmbach und schloß diese Ausbildung mit der Pharmazeutischen Vorprüfung bei der Regierung von Oberfranken in Bayreuth ab.

Nach 1 Semester BWL konnte ich im SS 1972 das Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg aufnehmen, wo ich im Mai 1979 das Staatsexamen ablegte.

Seither bin ich als Assistenzarzt am Stadt- und Kreiskrankenhaus in Kulmbach tätig.

Walter Treubel

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80